

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu²Zakład Immunodiagnostyki Akademii Medycznej w Poznaniu³Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Akademii Medycznej w Poznaniu

Wpływ krótko- i długotrwałego wzrostu ciśnienia tętniczego na profil uwalniania białek ostrej fazy

Influence of Short- and Long-Lasting Blood Pressure Increase on the Acute Phase Proteins Secretion Profile

Summary

Background The relationship between endothelium function disorder and onset of atherogenic processes in progress of arterial hypertension can be estimated by determination of serum concentration changes of some acute phase proteins. The aim of the study was to determine if the progress of arterial hypertension cause qualitative or/and quantitative changes in secretion profile of acute phase proteins.

Material and methods The serum level of α_1 -antichymotrypsin (ACT) and α_1 -acid glycoprotein (AGP) and the qualitative determination of the glycosylation profile was measured on the 2nd and 9th day after temporary blood pressure increase in 44 patients with essential hypertension.

Results During 36 hours, after blood pressure increase, a significant increase of AGP and ACT reactivity coefficients and levels in the serum of blood was observed. The normaliza-

tion, that occurred on the 9th day, and the persistent constant increase of blood pressure resulted in the significant decrease in the levels of reactivity coefficients as well as blood serum glycoproteins.

Conclusions The qualitative and quantitative changes of the secretion profile of examined glycoproteins, in the progress of essential hypertension, indicated conclusive influence of transient blood pressure increase on acute inflammatory process generated in the blood vessels wall. The persistent, constant blood pressure increase and the therapy-dependent or self-dependent normalization of blood pressure caused the rapid decrease of the inflammatory process intensity.

key words: hypertension, α_1 -acid glycoprotein, α_1 -antichymotrypsin, acute-phase-reaction, arteriosclerosis
Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 4, pages 285–290.

Wstęp

Badania epidemiologiczne wykazały, że podwyższone wartości ciśnienia tętniczego stwierdza się u około 20% ludności zamieszkującej kraje europej-

skie. W przeważającej części jest to nadciśnienie pierwotne, natomiast wtórne postaci nadciśnienia są rozpoznawane stosunkowo rzadko. Jakkolwiek leki wprowadzone w ostatnich latach do leczenia nadciśnienia tętniczego prawdopodobnie poprawiają rokowanie w tej chorobie [1], schorzenie to stanowi jednak nadal poważny problem terapeutyczny. Nadciśnienie prowadzi bowiem do rozwoju wielu powikłań ograniczających sprawność fizyczną oraz psychiczną chorego, jak również wpływających na powstanie poważnych kosztów społecznych i ekonomicznych. Wystąpienie powikłań, do których należą encefalopatia nadciśnieniowa, miażdżycza tętnic, tak zwane łagodne stwardnienie kłębuszków nerkowych,

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń
i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej
ul. Długa 1–2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–94
e-mail: mgabriel@pro.onet.pl



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428–5851

Praca była finansowana z grantu Akademii Medycznej w Poznaniu,
nr 501–2–02–31

jak również niewydolność krążenia, ściśle wiąże się z rozwojem procesów miażdżycowych przyspieszanych przez nadciśnienie tętnicze [2, 3]. Wyniki dotychczasowych badań pozwalają przypuszczać, że nie sama wartość, lecz nagle wahania wysokości ciśnienia tętniczego są odpowiedzialne za inicjowanie oraz przyspieszenie rozwoju zmian patologicznych w ścianach naczyń krwionośnych [4, 5].

W licznych badaniach wykazano, że określenie profilu syntezy i uwalniania białek ostrej fazy może pomóc w określeniu charakteru oraz dynamiki procesu chorobowego [6, 7]. Jak dotąd, tego typu badaniom poddawano populację chorych z nadciśnieniem tętniczym tylko w wyjątkowych przypadkach [4].

Celem badania było stwierdzenie, czy czynnikiem inicjującym reakcję zapalną jest okresowy wzrost wysokości ciśnienia czy też jego długotrwale podwyższenie.

Material i metody

Badaniu poddano 44 mężczyzn leczonych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1999–2000. U wszystkich chorych w wieku 25–56 lat (średnio 41 ± 6 lat) w okresie poprzedzających 60 miesięcy rozpoznano pierwotne nadciśnienie tętnicze. U 41 z nich przed włączeniem do badania prowadzono celowaną terapię: w 27 przypadkach — monoterapię, a w 14 dalszych — terapię złożoną. Żaden z chorych nie przyjmował inhibitorów konwertazy angiotensyny. Pomimo wcześniej ustalonego rozpoznania 3 chorych zrezygnowało z leczenia.

Do kryteriów wykluczających włączenie mężczyzn do grup badawczych należały: klinicznie jawna miażdżycza naczyń obwodowych, choroby serca, schorzenia o podłożu zapalnym i nowotworowym oraz przebyte urazy mechaniczne. W celu wykluczenia wpływu klinicznie niemych zmian miażdżycowych na reakcję towarzyszącą wzrostowi ciśnienia u wszystkich chorych przed włączeniem do badania wykonano ocenę ultrasonograficzną kompleksu *intima-media* w tętnicach szyjnych wspólnych i wewnętrznych oraz w tętnicach udowych. Każdorazowe stwierdzenie zwiększenia grubości kompleksu *intima-media* powyżej 0,8 mm było czynnikiem wykluczającym.

U 32 chorych w okresie bezpośrednio poprzedzającym włączenie do badania wystąpił epizod znacznego przyrostu ciśnienia tętniczego, powstały na podłożu krytycznej sytuacji emocjonalnej. Średnia wysokość ciśnienia skurczowego wyniosła > 200 mm Hg i/lub rozkurczowego > 110 mm Hg. Wdrożona terapia

umożliwiła uzyskanie normalizacji ciśnienia tętniczego w 19 przypadkach w ciągu kolejnych 24 godzin (I grupa). U 13 dalszych chorych podwyższone ciśnienie tętnicze utrzymywało się pomimo zaleczonego leczenia przez okres 6–8 dni (II grupa).

Grupę kontrolną (III grupa) stanowiło 12 mężczyzn z unormowanym profilem ciśnienia tętniczego, niezmieniającym się w okresie 14 dni przed włączeniem do badania. Żaden z nich nie przyjmował w ciągu ostatnich 3 miesięcy leków przeciwgorączkowych lub przeciwzapalnych. Średnie wartości ciśnienia tętniczego wynosiły w tej grupie w momencie włączenia do badania $112 \pm 19/78 \pm 7$ mm Hg.

Pacjentom z I i II grupy 2-krotnie pobrano krew (każdorazowo po 5 ml krwi żyłnej). Pierwsze pobranie wykonano w 2. dniu po wystąpieniu epizodu nagłego wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Po raz drugi krew pobrano w 9 dniu — po upływie 150–180 h (I grupa) lub 24–48 h (II grupa) od momentu normalizacji wartości ciśnienia tętniczego. W grupie kontrolnej krew pobierano tylko jeden raz — na początku badania. Po odwirowaniu próbki osocza zamrożono i przechowywano w temperaturze -20°C .

Oznaczano zmiany profilu uwalniania dwóch białek ostrej fazy w surowicy, tzn. kwasnej α_1 -glikoproteiny (AGP) oraz α_1 -antychymotrypsyny (ACT). Oznaczenie ilościowe wykonano za pomocą immunoelektroforezy rakietowej według Laurella [8]. Jakościową ocenę profilu glikacji obu białek przeprowadzono przy użyciu krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa według Bøg-Hansena [9]. Jako ligandu użyto konkanawaliny A (Con A).

Zakresy normy stężeń wynosiły 700–900 mg/l dla AGP i 350–450 mg/l dla ACT. Prawidłowe wartości wskaźnika reaktywności (RC) określono na 1,2–1,5 dla AGP i 2,74–5,1 dla ACT.

Do analizy statystycznej wykorzystano nieparametryczną analizę wariancji — test Kruskala-Wallisa oraz test Friedmana. Jako poziom istotności we wszystkich obliczeniach statystycznych przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

W próbkach osocza chorych z I i II grupy, pobranych w 2 dniu po epizodzie wzrostu ciśnienia tętniczego, stwierdzono istotne podwyższenie stężenia obu glikoprotein. Jednocześnie obserwowano wzrost wartości współczynnika reaktywności obu białek. W wypadku AGP wzrost ten miał charakter statystycznie istotny i był spowodowany podwyższeniem względnej zawartości wariantów białek o dużym i bardzo dużym powinowactwie do Con A (warianty V2 i V3).

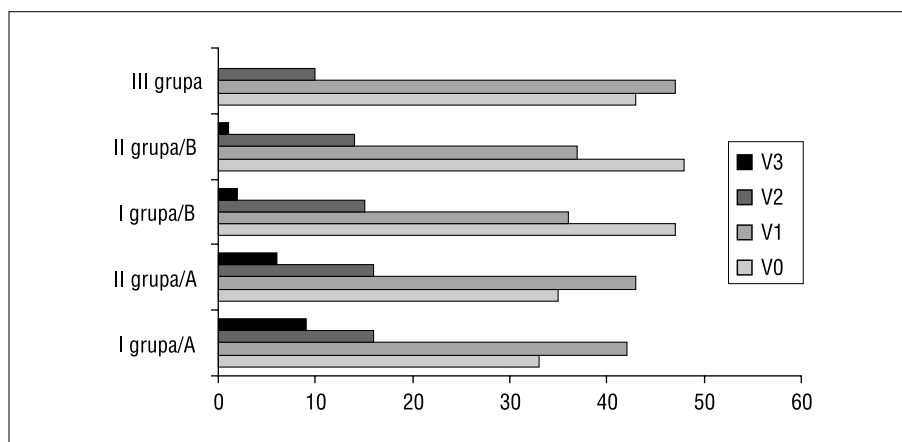
Tabela I. Oznaczenie stężenia oraz współczynnika reaktywności (RC) kwaśnej α_1 -glikoproteiny (AGP) oraz α_1 -antychymotrypsyny (ACT) w 2 i 9 dniu badania. W grupie kontrolnej (III grupa) wykonano tylko jedno oznaczenie

Table I. The estimation of concentration and reactivity ratio (RC) of acid α_1 -glikoprotein (AGP) and α_1 -antichymotrypsin (ACT) on the 2nd and 9th examination day. In the control group the blood specimen was taken only once

	Oznaczenie w 2 dniu		Oznaczenie w 9 dniu		III grupa
	I grupa	II grupa	I grupa	II grupa	
AGP [mg/l]	1221 \pm 453*	1369 \pm 281*	1021 \pm 247°	1099 \pm 221°	792 \pm 97
AGP-RC	1,59 \pm 0,45*	1,49 \pm 0,29*	1,18 \pm 0,4°	1,12 \pm 0,19°	1,28 \pm 0,11
ACT [mg/l]	529 \pm 200*	541 \pm 98*	452 \pm 149°	473 \pm 71°	421 \pm 73
ACT-RC	4,32 \pm 1,77	4,51 \pm 1,18	3,23 \pm 1,16°	3,65 \pm 1,13°	3,15 \pm 0,43

*statystycznie istotny przyrost wartości w porównaniu z grupą kontrolną

°statystycznie istotny spadek wartości w porównaniu z oznaczeniem w 2 dniu badania



Rycina 1. Profil glikacji kwaśnej α_1 -glikoproteiny (A, oznaczenie w 2 dniu badania, B, oznaczenie w 9 dniu badania, V0–V3, warianty glikoproteiny o rosnącym powinowactwie do konkanawaliny A)

Figure 1. Glicosylation profile of α_1 -acid glycoprotein (A, concentration estimation on the 2nd examination day, B, concentration estimation on the 9th examination day, V0–V3, glycoprotein variants with increasing Concanavalin A efficacy)

W próbkach surowicy pobranych 9 dnia badania wykazano istotne obniżenie stężeń obydwu białek. Spadek względnej zawartości wariantów o bardzo wysokim powinowactwie do Con A, z towarzyszącym wzrostem względnej zawartości wariantu V0 (niewykazującego powinowactwa w stosunku do Con A), były odpowiedzialne za istotne obniżenie wskaźnika reaktywności obu glikoprotein. Szczególnie wyraźnie zaznaczona była zmiana w zmniejszeniu liczby chorych z obecnością wariantu V3 kwaśnej α_1 -glikoproteiny w przebiegu normalizacji wartości ciśnienia tętniczego (w 2 oraz w 9 dniu badania odpowiednio z 18 na 4 w I grupie oraz z 9 na 2 w II grupie).

Analiza statystyczna nie wykazała żadnych znaczących różnic w obrębie badanych parametrów między pacjentami z szybką (< 24 h) i powolną (6–8 dni) normalizacją wartości ciśnienia tętniczego. Jedynie stężenie ACT oraz wartość współczynnika reaktyw-

ności ACT-RC w obu pomiarach były wyższe u chorych II grupy niż u pacjentów I grupy — różnice te nie były istotne statystycznie.

W grupie kontrolnej wyniki oznaczeń ilościowych i jakościowych mieściły się w granicach normy. Tylko u 1 pacjenta stwierdzono występowanie wariantu V3 kwaśnej α_1 -glikoproteiny.

Wyniki oznaczenia stężenia AGP i ACT w surowicy, profilu glikacji i współczynnika reaktywności zostały przedstawione w tabeli I oraz na rycinie 1.

Dyskusja

W dotychczasowych badaniach nie udało się jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, co jest przyczyną inicjowania rozwoju zmian miażdżycowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Wspólnym mia-

nownikiem wszystkich dotychczasowych teorii jest uznanie wiodącej roli upośledzenia czynności śródbłonna bądź to w następstwie bezpośredniego działania czynnika chorobotwórczego (bakterie, wirusy, toksyny, przeciwciała), bądź też w następstwie urazu mechanicznego, tj. działania zwiększonych „sił ścierania” [10, 11]. Nadal jednak nie wiadomo, który moment działania podwyższonego ciśnienia jest odpowiedzialny za wywołanie reakcji zapalnej, związanej z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Wyniki dotychczasowych, nielicznych badań sugerują, że nagły wzrost ciśnienia tętniczego, a nie długotrwałe utrzymywanie się jego podwyższonych wartości, może modyfikować profil produkcji oraz uwalniania białek ostrej fazy [4, 11].

W celu wyeliminowania działania dodatkowych czynników mogących wywierać niekontrolowany wpływ na oceniane przez autorów parametry, analizie poddano wyłącznie chorych, u których wzrost ciśnienia był spowodowany silnym stresem emocjonalnym. Ocenie poddano dwie glikoproteiny, o różnej dynamice uwalniania przy aktywacji reakcji ostrej fazy. α_1 -antychymotrypsyna należy do białek tak zwanego I rzutu, uwalnianych w ciągu 6–12 h od wystąpienia urazu. Białka II rzutu, obejmujące m.in. kwaśną α_1 -glikoproteinę, uwalniane są dopiero po upływie 12–36 h. W obu przypadkach zakończenie fazy wzmożonego uwalniania dokonuje się w okresie 60–96 h od ustąpienia czynnika sprawczego [12, 13]. Na podstawie powyższych parametrów ustalono terminy pobrania krwi do wykonania oznaczeń ilościowych i jakościowych na 2 i 9 dzień badania.

Obserwowana przez autorów zmiana ilościowa profilu uwalniania obydwu ocenianych białek wskazuje na rozwój reakcji zapalnej inicjowanej przez nagły wzrost ciśnienia tętniczego. Niestety, jakkolwiek wzrost stężenia protein w 2 dobie po epizodzie podwyższenia ciśnienia, a także jego spadek w 9 dobie miał w przypadku tych białek charakter zmian istotnych statystycznie, to na podstawie powyższych danych nie można wysnuć wniosków dotyczących rodzaju i dynamiki przebiegu procesu zapalnego. Ograniczenie to wynika z przynależności obydwóch glikoprotein do tak zwanych pozytywnych białek ostrej fazy [6].

W celu określenia dynamiki procesu zapalnego konieczne jest wykonanie oceny jakościowych zmian profilu uwalniania glikoprotein, czyli oceny mikroheterogenności głównej, związanej ze zmianą struktury bocznych łańcuchów cukrowych poszczególnych części białek [14]. Dotychczasowe badania nad mikroheterogennością białek ostrej fazy, przeprowadzane za pomocą krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa z lektynami, wykazały,

że profil glikacji, zależny od względnej zawartości poszczególnych wariantów heteroglikanów, zmienia się w zależności od czynnika wywołującego reakcję zapalną oraz od dynamiki jej przebiegu. W chorobach przewlekłych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [6], choroba Crohna [15], marskość wątroby [16], zaawansowane stadia raka prostaty, a także podczas ciąży [7] wzrasta względna zawartość wariantów białek o niskim powinowactwie do Con A (warianty V0, V1), co przejawia się spadkiem współczynnika reaktywności.

Natomiast w przypadku ostrych schorzeń o gwałtownej dynamice, takich jak ostre zapalenie trzustki [17], zawał serca [18], oparzenia [18], a także w następstwie zabiegów chirurgicznych [6] dochodzi do wzrostu współczynnika reaktywności. Zmiana ta jest wynikiem zwiększenia względnej zawartości wariantów o wysokim profilu glikacji (warianty V2 i V3). Powyższa zależność jest szczególnie wyraźna w przypadku zmiany profilu uwalniania kwaśnej α_1 -glikoproteiny w przebiegu procesów zapalnych o różnej dynamice. Wariant V3 występuje tylko u 3% zdrowej populacji. Z reguły obecności tego wariantu o wysokim powinowactwie do lektyn nie udaje się wykazać w przypadku schorzeń przewlekłych. Z tego powodu jego pojawienie się można traktować jako wykładnik ostrej infekcji lub ostrego uszkodzenia tkanek [6].

W przeprowadzonym przez autorów badaniu, wykazano obecność wariantu AGP o silnym powinowactwie do Con A (wariant V3) wyłącznie u chorych, u których doszło do wzrostu ciśnienia tętniczego. Liczba pacjentów z wariantem V3 obniżyła się po normalizacji wartości ciśnienia tętniczego w obydwóch grupach odpowiednio z 18 do 4 i z 9 do 2.

Obserwowane w badaniu zmiany ilościowe i jakościowe wskazują na inicjację ostrej reakcji zapalnej pod wpływem gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego. Dotychczas brak opracowań jednoznacznie wiążących zmiany wartości ciśnienia tętniczego z wywołaniem reakcji zapalnej. Wyniki wcześniejszych prac pozwalają przypuszczać, że wzrost ciśnienia tętniczego może warunkować nasilone mechaniczne „złuszczenie” komórek śródbłonna naczyńowego, odpowiedzialne za zwiększoną penetrację błony środkowej przez makrofagi i monocyty. Nasilona produkcja i uwalnianie cytokin prowadzi z jednej strony do ilościowych i jakościowych zmian produkcji i uwalniania białek ostrej fazy, z drugiej zaś — może odpowiadać za przyspieszenie rozwoju procesów miażdżycowych w ścianie naczyń [19, 20].

Wnioski

W badaniu dowiedziono istnienia zmian jakościowych i ilościowych profilu uwalniania obydwu glikoprotein, które mają miejsce w przebiegu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, co wskazuje na ważną rolę krótkotrwałego, znaczącego wzrostu ciśnienia tętniczego. Powoduje on wyzwolenie ostrych procesów zapalnych. Ponieważ nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie badanych parametrów w obu grupach pacjentów z gwałtownym wzrostem wartości ciśnienia tętniczego, można przypuszczać, że za przyspieszenie procesów zapalnych i miażdżycowych odpowiedzialne są okresowe wahania wysokości ciśnienia. Natomiast nawet długotrwałe utrzymywanie się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego nie miało wpływu na nasilenie oznaczanej reakcji patologicznej, przy zachowaniu porównywalnych parametrów dotyczących stopnia zaawansowania miażdżycy.

zmniejszeniem stężenia oraz z normalizacją profilu glikacji obu protein w 9 dniu po epizodzie podwyższenia ciśnienia. Zmiany wykazywały podobną dynamikę w obu grupach chorych, u których doszło do wzrostu ciśnienia tętniczego.

Wnioski Obserwowane zmiany profilu uwalniania białek ostrej fazy wskazują na możliwość wywołania ostrej reakcji zapalnej w następstwie gwałtownego i znaczącego podwyższenia wartości ciśnienia tętniczego. Zarówno w przypadku szybkiej normalizacji ciśnienia, jak również w przypadku utrzymywania się stabilnych, podwyższonych wartości ciśnienia obserwuje się normalizację profilu uwalniania białek ostrej fazy.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, miażdżycza, α_1 -antychymotrypsyna, kwaśna α_1 -glikoproteina, reakcja ostrej fazy

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 4, strony 285–290.

Streszczenie

Wstęp Powikłania narządowe powstające w przebiegu nadciśnienia tętniczego są między innymi efektem rozwoju zmian zapalnych i miażdżycowych w ścianach naczyń, uwarunkowanych upośledzeniem czynności śródbłonna naczyniowego w następstwie urazu ciśnieniowego. Celem badania było stwierdzenie, czy czynnikiem inicjującym reakcję zapalną jest okresowy wzrost wysokości ciśnienia czy też jego długotrwałe podwyższenie.

Materiał i metody Zbadano 44 chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. U 32 z nich pod wpływem silnego stresu emocjonalnego wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego. W 19 przypadkach uzyskano normalizację ciśnienia w ciągu 24 h, a w 13 pozostałych — w okresie 6–8 dni. W grupie kontrolnej obserwowano długotrwałą normalizację ciśnienia tętniczego. W 2 i 9 dniu po znaczącym wzroście ciśnienia pobrano próbki krwi, oznaczając stężenie α_1 -antychymotrypsyny (ACT) i kwaśnej α_1 -glikoproteiny (AGP) przy użyciu immunoelektroforezy rakietkowej według Laurella oraz współczynniki reaktywności za pomocą krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa według Bøg-Hansena.

Wyniki W ciągu 36 h od wzrostu wysokości ciśnienia tętniczego nastąpiło istotne zwiększenie stężenia obu glikoprotein w surowicy, połączone z równoczesnym wzrostem współczynnika reaktywności. Normalizacja wartości ciśnienia wiązała się z istotnym

Piśmiennictwo

1. Kjeldsen S.E., Erdine S., Farsang C., Sleight P., Macina G. 1999 WHO/ISH Hypertension Guidelines. *J. Hypertens.* 2002; 20: 153–155.
2. Meyrier A., Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension; things are not as simple as you might think. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 379–382.
3. Squire I.B. Actions of angiotensin II on cerebral blood flow autoregulation in health and disease. *J. Hypertens.* 1994; 12: 1203–1208.
4. Pawlaczyk K., Gabriel M. Monitorowanie stężenia białek ostrej fazy w przebiegu samoistnego nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998; 2 (supl.): 38.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1983; 362: 801–809.
6. Fassbender K., Zimmerli W., Kissling R., Sobieska M., Aeschlimann A., Keller M., Müller W. Glycosylation of α_1 -acid glycoprotein in relation to duration of disease in acute and chronic infection and inflammation. *Clin. Chim. Acta* 1991; 203: 315–328.
7. Raynes J. Variations in the relative proportions of microheterogeneous forms of plasma glycoproteins in pregnancy and disease. *Biomedicine* 1982; 36: 77–86.
8. Laurell C.B. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.* 1966; 15: 45–52.
9. Bøg-Hansen T.C. Crossed immuno-affinophoresis, an analytic method to predict the result of affinity chromatography. *Anal. Biochem.* 1973; 56: 480–488.
10. Parving H.H., Nielsen F.S., Bang L.E., Smidt U.M., Svendsen T.L., Chen J.W., Gall M.A., Rossing P. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996; 39: 1590–1597.
11. Van der Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos Ch.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44.

12. Koj A. Biologiczne funkcje białek ostrej fazy. *Dian. Lab.* 1987; 23: 191–208.
13. Stuart J., Stone P.C., Akinola N.O., Gallimore J.R., Pepys M.B. Monitoring the acute phase response to vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 166–169.
14. Mackiewicz A., Pawłowski T., Mackiewicz-Pawłowska A., Wiktorowicz K., Mackiewicz S. Microheterogeneity forms of α_1 -acid glycoprotein as indicators of rheumatoid arthritis activity. *Clin. Chim. Acta.* 1987; 166: 253–258.
15. Vucelic B., Milicic D., Krznaric Z., Korac B., Sentic M., Hadzic N., Stavljenic A., Cvorisec D. Akutphasenproteine im Serum zur Aktivitätsbeurteilung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. *Acta Med. Austriaca* 1991; 18: 100–105.
16. Lippi G., Fedi S., Grassi M., Rosi E., Liotta A.A., Fontanelli A., Cellai A.P., Mazzanti R. Acute phase proteins in alcoholics with or without liver injury. *Ital. J. Gastroenterol.* 1992; 24: 383–385.
17. Bowen M., Raynes J.G., Cooper E.H. Changes in the relative amount of individual microheterogeneous forms of serum α_1 -antichymotrypsin in disease. W: Bøg-Hansen T.C. (Hrsg) *Lectins, Biology, Biochemistry and Clinical Biochemistry*. Tom II. W. de Gruyter, Berlin 1982: S 403–424.
18. Fassbender K., Berber B., Karrer U., Sobieska M., Aeschlimann A., Mueller W. Glycosylation of acute phase proteins and interleukins following hip arthroplasty. *Acta Orthop. Scand.* 1993; 64: 216–220.
19. Mazzone A., De Servi S., Ricevuti G., Mazzucchelli I., Fos-sati G., Pasotti D., Bramucci E., Angoli L., Marsico F., Specchia G., Notario A. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358–363.
20. Sato T., Takebayashi S., Kohchi K. Increased subendothelial infiltration of the coronary arteries with monocytes/macrophages in patients with unstable angina. *Atherosclerosis* 1987; 68: 191–197.